

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 45/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/69468 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. November 2000 (23.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03943 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Mai 2000 (03.05.00) (30) Prioritätsdaten: 199 21 693.2 12. Mai 1999 (12.05.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, D-55442 Stromberg (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-55435 Gau-Algesheim (DE). WALLAND, Alexander [DE/DE]; Wilhelm-Leuscher-Str. 20, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BOZUNG, Karl-Heinz [DE/DE]; Hindemithstr. 39, D-55127 Mainz (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS, BASED ON ANTICHOLINERGICALLY EFFECTIVE COMPOUNDS AND BETA-MIMETICS			
(54) Bezeichnung: NEUARTIGE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGISCH WIRKSAMEN VERBINDUNGEN UND β -MIMETIKA			
(57) Abstract The invention relates to novel medicament compositions, based on anticholinergic compounds and beta-mimetics which are effective on a long-term basis. The invention also relates to a method for producing the same and to their use in the treatment of diseases of the respiratory tract.			
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch langwirksamen Verbindungen und langwirksamen β -Mimetika, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und β -Mimetika

Die vorliegende Erfindung betrifft neurtige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von anticholinergisch langwirksamen Verbindungen und langwirksamen β -Mimetika,
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Therapie von
Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

10 Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß β -Mimetika sowie Anticholinergika als
Bronchospamolytika zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen – wie z.B.
des Asthas – erfolgreich eingesetzt werden können. Stoffe mit β -sympatho-
mimetischer Wirksamkeit – wie z.B. der ebenfalls aus dem Stand der Technik
bekannte Wirkstoff Formoterol – können bei der Verabreichung am Menschen
15 jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein.

Als zentrale Wirkungen können allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst,
Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen auftreten. Dabei schließt die
inhalative Anwendung diese Nebenwirkungen nicht aus, sie sind im allgemeinen
20 jedoch etwas geringer als nach peroraler oder parenteraler Anwendung.

Die Nebenwirkungen der β -Sympathomimetika bei der Anwendung als Asthamittel
beruhen aber vor allem auf dem mehr oder weniger ausgeprägten β 1-stimulierenden
Wirkungen am Herzen. Sie erzeugen Tachycardie, Herzklopfen, Angina-pectoris-
25 artige Beschwerden sowie Arrhythmien [P.T. Ammon (Hrsg.),
Arzneimittelnebenwirkungen und –wechselwirkungen, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, S. 584].

Beschreibung der Erfindung

30 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch die Kombination eines
langwirksamen β -Sympathomimetikums mit einem langwirksamen Anticholinergikum
die oben erwähnten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können.

Völlig überraschend konnte dabei ebenfalls gefunden werden, daß sich die
35 bronchospasmolytische Wirkung des langwirksamen Anticholinergikums und des
langwirksamen β -Mimetikums in überadditiver Wirkung verstärken.

Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann somit eine deutlich verbesserte Wirksamkeit – gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Einzelsubstanzen und Kombinationen - sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden.

5

Als langwirksame β -Mimetika können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination vorzugsweise folgende Wirkstoffe eingesetzt werden:
 Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin,
 10 Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,
 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 15 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 20 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,
 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino]ethanol oder
 25 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

30 Bevorzugt werden als langwirksame β -Mimetika in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination eingesetzt Formoterol, Salmeterol,
 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,
 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 35 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol oder

- 5 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10

Besonders bevorzugt gelangen in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkompositionen als β -Mimetikum Formoterol oder Salmeterol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur

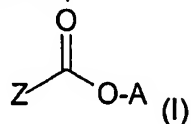
- 15 Anwendung.

Wie vorstehend genannt, können die langwirksamen β -Mimetika in Form ihrer physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt und eingesetzt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure,
20 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

- 25 Unter dem Blickwinkel der überadditiven bronchospasmolytischen Wirkung wird insbesondere das Fumarat des Formoterols (abgekürzt mit Formoterol FU) als langwirksames β -Mimetikum bevorzugt. – Dabei kann der Wirkstoff Formoterol als Enantiomeren- bzw. Diastereomerenmischung oder in Form der einzelnen Enantiomere/Diastereomere eingesetzt werden. Von erfindungsgemäß gleichrangig
30 bevorzugter Bedeutung kann als langwirksames β -Mimetikum Salmeterol zum Einsatz kommen, gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, von denen das (R)-Enantiomere höchst bevorzugt ist, sowie gegebenenfalls seiner pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

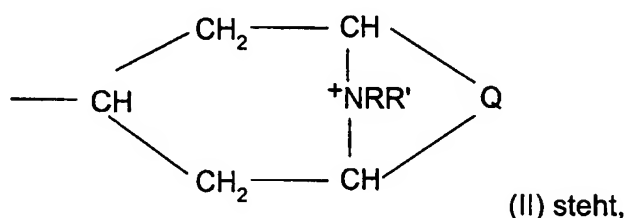
- 35 Als langwirksame Anticholinergika eignen sich grundsätzlich bereits aus dem Stand der Technik bekannte Verbindungen, wie Glycopyrroniumbromid sowie Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, wie sie aus der Europäischen Offenlegungsschrift 0 418 716 und der internationalen Patentanmeldung WO 92/16528 bekannt sind und auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Bevorzugt kommen im Rahmen der Erfindung als langwirksame Anticholinergika Glycopyrroniumbromid sowie als Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole die Verbindungen der Formel (I) in Betracht,



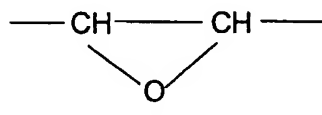
worin

A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, oder

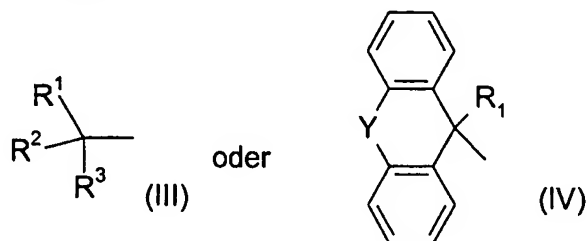


R ein gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierter C_1 - C_4 -Alkylrest,

R' ein C_1 - C_4 -Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C_4 - C_6 -Alkylrest bilden können, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X gegenübersteht,

Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-$ oder $-\text{SCH}_2-$ repräsentiert;

5

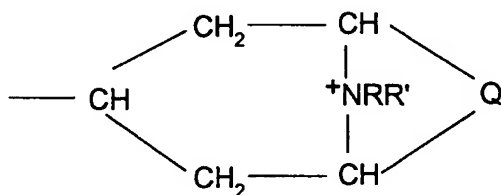
R¹ Wasserstoff, OH, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann;

5 R² ein Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

R³ Wasserstoff oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,
10 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der Erfindung als lankgwirksame Anticholinergika Glycopyrroniumbromid sowie als Ester bi- und tricyclischer
15 Aminoalkohole die Verbindungen der Formel (I) in Betracht, worin

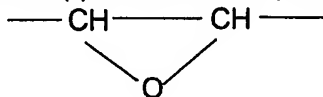
A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



(II) steht,

20 in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH₂-CH₂- oder



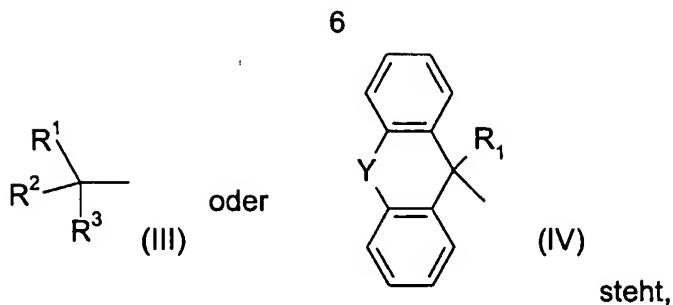
R eine gegebenenfalls durch Fluor oder Hydroxy substituierte Methyl-, Ethyl, oder Propyl-Gruppe,

25 R' Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid gegenübersteht,

30

Z für eine der Gruppen



worin

Y eine Einfachbindung, oder ein O-Atom repräsentiert;

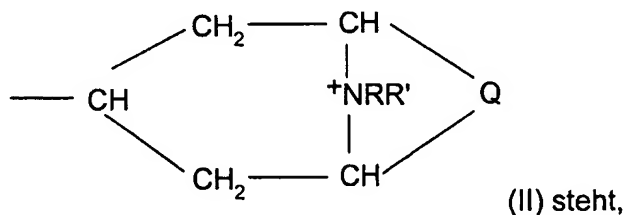
5 R¹ Wasserstoff, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl oder Hydroxypropyl;

10 R² ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

R³ Wasserstoff, oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Methyl substituiert sein kann, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und
15 ihrer Gemische.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkompositionen, in denen als langwirksame Anticholinergika Verbindungen der Formel (I) Verwendung finden, worin

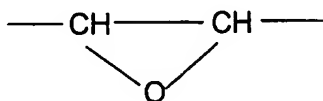
20 A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH₂-CH₂- oder

25



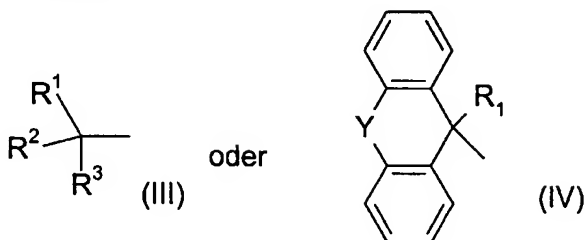
R Methyl oder Ethyl;

R' Methyl,

und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent des Anions X = Bromid gegenübersteht,

5 Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y ein O-Atom;

R¹ Wasserstoff, OH oder Hydroxymethyl;

10 R² ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest;

R³ Wasserstoff, Thienyl oder Phenylrest,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

15 Von den vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die der 3- α -Konfiguration besonders bevorzugt.

Die beschriebenen anticholinergen Wirkstoffe können gegebenenfalls in Form der reinen Enantiomeren, deren Mischung bzw. Racemate eingesetzt werden.

20 Besonders bevorzugt wird Tiotropium-Salz – insbesondere das Tiotropiumbromid [(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid Monohydrat - abgekürzt Tiotropium BR] - als Anticholinergikum eingesetzt.

25 Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl und Butyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt.

30 Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl. Gegebenenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

Als Alkoxygruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte, über ein Sauerstoffatom verbrückte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy (=Propyloxy) oder Butoxy (=Butyloxy).

- 5 Auch hier sind, sofern nicht anders genannt, von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propoxy und Butoxy sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt.

- Als Alkylengruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkylbrücken mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Butylen, Pentylen, Hexylen. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Butylen, Pentylen, Hexylen sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butylen die Isomeren n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1.1-Dimethylethylen, 1.2-
15 Dimethylethylen etc.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

- Als Anion X wird, soweit nicht anders genannt im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom,
20 Jod, Methansulfonat, Fumarat, Citrat bezeichnet.

- Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkompositionen werden vorzugsweise in Form eines Dosierungsaerosols verabreicht – es ist aber auch jede andere Form der parenteralen oder oralen Applikation möglich. Dabei verkörpert die Anwendung von
25 Dosieraerosolen die bevorzugte Anwendungsform insbesondere bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen oder bei der Behandlung des Asthmas.

- Neben der Anwendung in Dosieraerosolen, die auf der Basis von Treibgasen arbeiten, können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mittels sog.
30 Verneblern appliziert werden, mit denen Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.
- 35 Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Derartige Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 und in der internationalen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP96/04351 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern, die auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt sind, werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

- 10 Als Lösungsmittel für die Arzneimittelzubereitung sind u.a. Gemische geeignet, die beispielsweise Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmacksstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Zur Vermeidung von Sprühanomalien können der Wirkstoffkombination Komplexbildner zugesetzt werden. - Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Der Anteil der gelösten Wirkstoffkombination an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 5 % - vorzugsweise zwischen 0.005 und 3 %, insbesondere 0.01 bis 2 %. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Folgende Zubereitungsformen seien als Formulierungsbeispiel angeführt:

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Tiotropium bromid	333.3 mg
Formoterol Fumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Tiotropium bromid	333.3 mg
Salmeterol Xinafoat	666.6 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

5

Daneben können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen auch in Form eines Pulvers inhaliert werden. Die Herstellung derartiger Darreichungsformen ist aus dem Stand der Technik bekannt. Sie enthalten neben der Wirkstoffkombination entsprechend der vorliegenden Erfindung pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe - wie z.B. mikrokristalline Lactose. Die zur Inhalation vorgesehene Dosis kann beispielsweise in Kapseln abgefüllt werden und hat z.B. folgende Zusammensetzung:

10

Bestandteile	Menge
Tiotropiumbromid Hydrat	6 µg
Formoterolfumarat x 2 H ₂ O	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

Experimentelle Befunde

Bronchospasmolytische und kardiovaskuläre Wirkung von Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie deren Kombination nach inhalativer Applikation wässriger Lösung mittels Respimat® an narkotisierten Hunden.

5 Material und Methode

18 mischrassige Hunde mit einem Körpergewicht von 27 bis 32 kg. Haltung in Einzel- bzw. Sammelboxen, pelletiertes Standardfutter, letzte Fütterung ca. 15 Stunden vor Versuchsbeginn, Tränkewasser ad libitum.

- 10 Nach Prämedikation mit 2 mg/kg Morphinhydrochlorid i.m. werden 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Nembutal®) langsam intravenös injiziert. Die Tiere sind mit 1,0 mg/kg i.v. Suxamethonium relaxiert.

- Die Tiere werden nach den Intubationen mittels eines Servo-Ventilators 900 C (Fa. Siemens) mit Raumluft und Sauerstoff (4:1) beatmet, Frequenz 15/min., Atemvolumen 6 – 8 l/min. Für die Registrierung der Atemmechanik wird der Atemfluß mittels Staudruckrohr (Fleisch Nr. 1), das unmittelbar vor dem Orotrachealtubus installiert ist, einem Differentialdruckaufnehmer und -verstärker DCB-4C bestimmt. Ein Katheter wird in der Trachea und ein zweiter (Ballon-)Katheter im Lungenabschnitt des Oesophagus plaziert. Beide werden verbunden mit einem Differenzialdruckaufnehmer und -verstärker zur Bestimmung des transpulmonalen Druckes. Ein Atemmechanik-Rechner (IFD-Mühlheim) ermittelt aus den registrierten Druckwerten den pulmonalen Widerstand (R). Ein Computerprogramm VAS-1 LA (IFD-Mühlheim) bestimmt daraus:

25

$$\text{Pulmonaler Widerstand} = \frac{\text{max. transpulmonaler Druck}}{\text{Atemfluß}}$$

Die Registrierung der Herzfrequenz erfolgt über EKG (Extremitätenableitung II) und Kardiotachometer.

30

- Nach einer Aquilibrierungsperiode von 30 min. werden kurzfristige Bronchospasmen durch i.v. Injektion von 10 µg/kg Acetylcholinchlorid erzeugt, die 2 – 3 x innerhalb eines ca. 10 min. Abstands wiederholt werden. Die Testsubstanzen Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombination beider Substanzen werden als wässrige Lösungen mit dem BINEB-Zerstäuber (Respimat®) verabreicht. Die Applikation der Kombination erfolgt mit den Einzelkomponenten in Abstand von ca. 1 min. Bei dem BINEB-System erfolgt der Auslösemechanismus am Ende der

35

Expirationsphase und die zerstäubte Lösung wird in der folgenden Inspirationsphase per Atempumpe in den Tracheobronchialbaum gedrückt.

Dosierungen

- 5 Tiotropium Bromid: 3 und 10 µg/15 µl
Formoterol Fumarat: 3 und 10 µg/15 µl
Tiotropium Bromid + Formoterol Fumarat: 3 + 3 µg bzw. 10 + 10 µg/15 µl

Die Tabellen 1 – 6 zeigen die Ausgangswerte und die Werte nach

- 10 Substanzbehandlung über die Zeit von 180 min. In den Abbildungen 1 – 2 sind die prozentualen Hemmungen der durch ACh-induzierten pulmonalen Widerstandserhöhungen über die Zeit von 180 min. dargestellt.

Ergebnisse

- 15 Die Ergebnisse sind in den Tabellen sowie in den Abbildungen dargestellt. 3 und 10 µg Tiotropium Bromid bzw. Formoterolfumarat hemmen den durch intravenöse Injektion von ACh erhöhten Bronchialwiderstand dosisabgestuft und deutlich. Die maximale bronchospasmolytische Wirkung von Formoterol FU tritt mit beiden Dosierungen rasch ein, die von Tiotropium BR verzögert etwa nach 60 min. Die
20 Wirkdauer von Formoterol FU ist vor allem mit den niedrigen Dosierungen verhältnismäßig kurz, die des Tiotropium BR erwartungsgemäß, bis zum Versuchsende (180 min.), anhaltend.

- Mit der Kombination von 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol FU wird eine
25 ausgeprägte, sehr schnell einsetzende Bronchospasmolyse von 90 % erzielt, die bis zum Versuchsende nahezu unverändert anhält. Die protektive Wirkung der Kombination übertrifft die der Einzelkomponenten überaus deutlich, aber auch die Summe der Einzeleffekte von

- 30 3 µg Tiotropium Bromid und 3 µg Formoterol FU. Sie übertrifft, die Effekte von 10 µg Tiotropium Bromid bzw. 10 µg Formoterol Fumarat (vgl. Abbildung 2).

- Tiotropium Bromid alleine hat sowohl mit 3 µg als auch mit 10 µg keinerlei Einfluß auf die Herzfrequenz. Formoterol FU steigert sie hingegen dosisabgestuft und vor
35 allem mit der hohen Dosierung maximal um über 90 %. Auch am Versuchsende werden noch Werte von über 80 % gemessen. Mit den Kombinationen 3 + 3 µg, aber

auch 10 + 10 µg Tiotropium Bromid und Formoterol Fumarat sind die Frequenzeffekte deutlich abgeschwächt und liegen unter 30 %.

Beurteilung

Mit der Kombination des Anticholinergikums mit dem β -Mimetikum werden

5 gegenüber den Einzelstoffen völlig überraschende Befunde erhoben:

1. der schnelle Wirkungseintritt
2. die lange Wirkungsdauer

10 vor allem aber

3. die überadditive bronchospasmolytische Wirkung und
4. die deutlich geringeren Frequenzanstiege, vor allem mit der hohen Formoteroldosis.

15

Mit dem Kombinationspräparat kann eine deutlich verbesserte therapeutische Wirksamkeit sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden, verbunden mit dem Vorteil der geringeren kardialen Nebenwirkungen.

Tabellen

Tabelle 1: Einfluß von 3 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz
narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels
Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,00	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,00	81,00	89,00	87,00	87,00
	86,50	84,00	84,00	89,00	89,00	89,00	84,00	77,00	86,00
	109,50	115,00	115,00	116,00	120,00	121,00	104,00	105,00	105,00
	110,50	119,00	119,00	118,00	110,00	110,00	111,00	110,00	100,00
	85,50	85,00	87,00	90,00	93,00	97,00	97,00	92,00	96,00
Mittel- wert	91,00	92,17	92,67	93,17	93,33	93,50	92,00	89,00	90,00
sem	6,80	8,63	8,23	8,45	8,35	8,46	6,40	7,14	5,66

3 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,27	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,57	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
	86,50	-2,89	-2,89	2,89	2,89	2,89	-2,89	-10,98	-0,58
	109,50	5,02	5,02	5,94	9,59	10,50	-5,02	-4,11	-4,11
	110,50	7,69	7,69	6,79	-0,45	-0,45	0,45	-0,45	-9,50
	85,50	-0,58	1,75	5,26	8,77	13,45	13,45	7,60	12,28
Mittel- wert	91,00	0,57	1,39	1,81	1,99	2,28	1,41	-2,30	-0,54
sem	6,80	1,99	1,83	2,25	2,72	3,42	2,62	2,53	2,93

Tabelle 2: Einfluß von 10 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,00	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,00	90,00	85,00	83,00	83,00
	86,50	85,00	80,00	79,00	77,00	76,00	75,00	76,00	87,00
	109,50	104,00	102,00	101,00	101,00	101,00	103,00	103,00	105,00
	110,50	102,00	102,00	102,00	101,00	96,00	101,00	102,00	101,00
	85,50	76,00	75,00	76,00	77,00	74,00	73,00	74,00	74,00
Mittel- wert	91,00	90,33	87,50	86,83	87,00	86,00	85,17	85,50	86,67
sem	6,80	4,89	5,17	5,00	4,82	4,60	5,61	5,53	5,75

10 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,79	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,71	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
	86,50	-1,73	-7,51	-8,67	-10,98	-12,14	-13,29	-12,14	0,58
	109,50	-5,02	-6,85	-7,76	-7,76	-7,76	-5,94	-5,94	-4,11
	110,50	-7,69	-7,69	-7,69	-8,60	-13,12	-8,60	-7,69	-8,60
	85,50	-11,11	-12,28	-11,11	-9,94	-13,45	-14,62	-13,45	-13,45
Mittel- wert	91,00	0,49	-2,93	-3,65	-3,30	-4,14	-5,67	-5,26	-4,24
sem	6,80	4,68	3,84	3,66	4,25	5,23	3,84	3,86	2,70

Tabelle 3: Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,00	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,00	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,00	89,00	86,00	88,00	86,00
	80,50	91,00	95,00	110,00	100,00	95,00	94,00	94,00	96,00
	106,50	129,00	137,00	138,00	141,00	145,00	140,00	130,00	130,00
	92,50	107,00	116,00	125,00	126,00	128,00	128,00	120,00	120,00
Mittelwert	94,50	103,17	109,50	127,33	126,83	125,67	122,50	115,67	113,33
sem	10,03	9,19	11,59	8,89	10,71	11,44	10,87	9,02	8,39

3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,80	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,06	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,33	48,33	43,33	46,67	43,33
	80,50	13,04	18,01	36,65	24,44	18,01	16,77	16,77	19,25
	106,50	21,13	28,64	29,58	32,39	36,15	31,46	22,07	22,07
	92,50	15,68	25,41	35,14	36,22	38,38	38,38	29,73	29,73
Mittelwert	94,50	10,32	15,85	37,72	36,17	34,41	31,13	24,58	22,32
sem	10,03	3,99	3,99	6,24	5,25	5,28	5,10	5,12	5,36

Tabelle 4: Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,00	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,00	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,00	150,00	149,00	146,00	141,00
	80,50	96,00	120,00	144,00	156,00	156,00	140,00	140,00	130,00
	106,50	105,00	120,00	160,00	158,00	150,00	150,00	145,00	145,00
	92,50	122,00	122,00	130,00	135,00	140,00	140,00	135,00	135,00
Mittelwert	94,50	115,50	132,83	155,33	160,50	160,33	158,67	158,50	151,33
sem	10,03	6,94	5,88	8,32	9,38	9,70	10,83	11,68	11,18

5

10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,14	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,38	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,00	150,00	148,33	143,33	135,00
	80,50	19,25	49,07	78,88	93,79	93,79	73,91	73,91	61,49
	106,50	-1,41	12,68	50,23	48,36	40,85	40,85	36,15	36,15
	92,50	31,89	31,89	40,54	45,95	51,35	51,35	45,95	45,95
Mittelwert	94,50	27,20	50,19	71,77	77,10	76,65	74,14	73,79	65,59
sem	10,03	11,86	20,70	17,32	17,15	16,44	15,70	15,77	14,42

Tabelle 5: Einfluß der Kombination von 3 µg Tiotropium BR + 3 µg Formoterol FU auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels RespiMAT®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,00	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,00	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,00	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,00	130,00	129,00	123,00	123,00
	112,00	127,00	120,00	115,00	115,00	104,00	112,00	107,00	96,00
	101,50	100,00	110,00	110,00	112,00	114,00	110,00	101,00	95,00
Mittelwert	109,08	117,17	121,33	122,83	124,00	121,83	121,67	116,17	112,00
sem	7,31	8,07	8,33	7,69	7,31	7,37	8,47	6,73	7,78

3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,33	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,49	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,37	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,03	36,13	35,08	28,80	28,80
	112,00	13,39	7,14	2,68	2,68	-7,14	0,00	-4,46	-14,29
	101,50	-1,48	8,37	8,37	10,34	12,32	8,37	-0,49	-6,40
Mittelwert	109,08	7,53	11,40	13,17	14,54	12,76	12,01	7,42	3,46
sem	7,31	2,91	2,87	4,86	5,38	6,41	5,12	5,55	6,23

Tabelle 6: Einfluß der Kombination von 10 µg Tiotropium Bromid + 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 4.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,00	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,00	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,00	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,00	129,00	130,00	120,00	123,00
Mittelwert	110,25	120,00	121,25	130,25	137,00	138,75	138,25	131,50	134,00
sem	11,29	10,22	11,17	13,64	14,49	14,65	14,50	12,23	11,42

5

10 µg Tiotropium Bomid + 10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,84	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,27	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,68	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,08	36,13	25,65	28,80
Mittelwert	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,22	25,78	19,87	22,40
sem	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,04	5,97	4,61	5,06

Abbildungen

Fig. 1 zeigt den Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat, 3 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde,

5 n = 6.

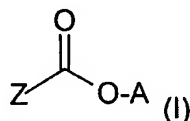
Fig. 2 zeigt den Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat, 10 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 6.

Patentansprüche

- 1) Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein langwirksames Anticholinergikum und ein langwirksames β -Mimetikum enthält.

5

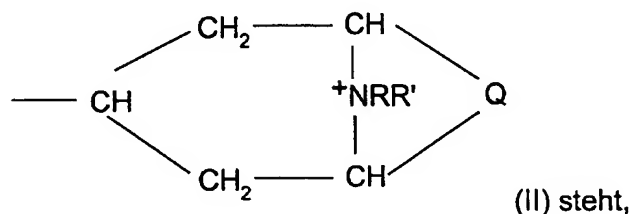
- 2) Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus Glycopyrroniumbromid oder den Estern bi- und tricyclischer Aminoalkohole der Formel (I)



10

worin

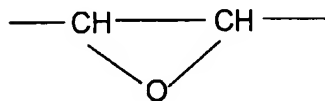
A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



15

in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, oder



20

R ein gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierter C_1 - C_4 -Alkylrest,

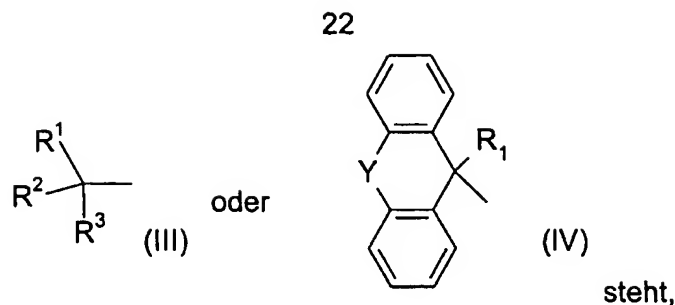
R' ein C_1 - C_4 -Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C_4 - C_6 -Alkylenrest bilden können,

und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X gegenübersteht,

25

Z für eine der Gruppen



worin

Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen -CH₂-,
-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂- oder -SCH₂- repräsentiert;

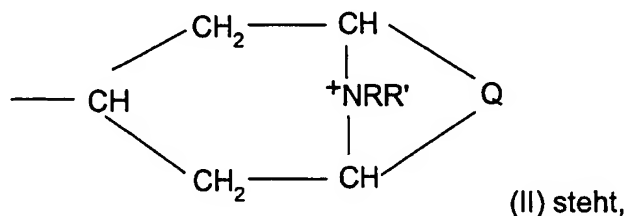
R¹ Wasserstoff, OH, C₁C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls
durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² ein Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei
diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder
chlorsubstituiert sein können,

R³ Wasserstoff oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch
Halogen oder
C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische.

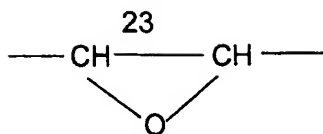
3) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt
ist aus Glycopyrroniumbromid oder den Estern bi- und tricyclischer
Aminoalkohole der Formel (I), worin

A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH₂-CH₂- oder



R eine gegebenenfalls durch Fluor oder Hydroxy substituierte Methyl-, Ethyl-, oder Propyl-Gruppe,

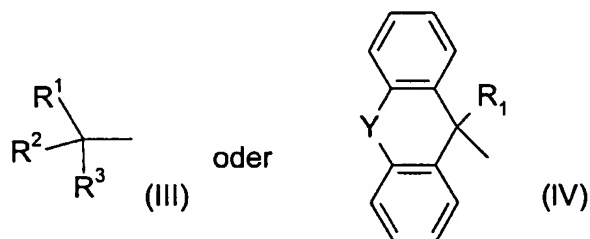
R' Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl,

5

und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid gegenübersteht,

10 Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y eine Einfachbindung, oder ein O-Atom repräsentiert;

15

R¹ Wasserstoff, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl oder Hydroxypropyl;

R² ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

20

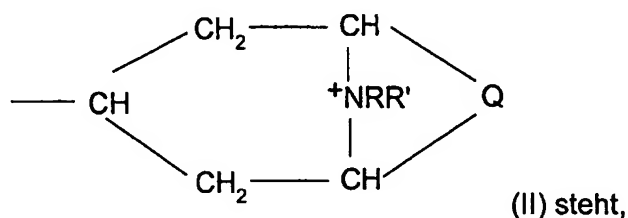
R³ Wasserstoff, oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Methyl substituiert sein kann, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

25

24

- 4) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus den Estern bi- und tricyclischer Aminoalkohole der Formel (I), worin

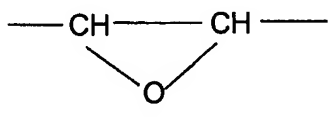
- 5 A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder

10



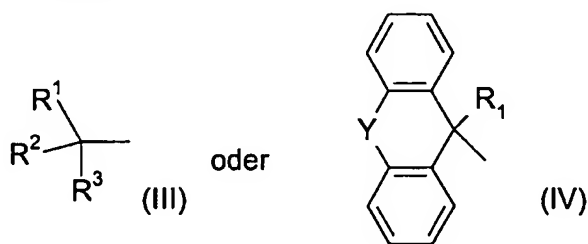
R Methyl oder Ethyl;

R' Methyl,
und

15

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent des Anions $\text{X} = \text{Bromid}$ gegenübersteht,

Z für eine der Gruppen



20

worin

Y ein O-Atom;

R¹ Wasserstoff, OH oder Hydroxymethyl;

R² ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest;

R³ Wasserstoff, Thienyl oder Phenylrest,

25

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

- 5) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus den Salzen des Tiotropiums.
- 5 6) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid ist.
- 7) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
10 dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame β -Mimetikum ausgewählt ist aus der Gruppe Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol,
15 4-Hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,
1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
20 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
25 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,
1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol und
30 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 35 8) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame β -Mimetikum ausgewählt ist aus der Gruppe Formoterol, Salmeterol,
4-Hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,

- 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
5 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol und
10 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
15 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 9) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame β -Mimetikum ausgewählt ist aus Formoterol und Salmeterol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
20 Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 10) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum
25 Tiotrobiumbromid und das langwirksame β -Mimetikum Formoterolfumarat ist.
- 11) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum
Tiotrobiumbromid und das langwirksame β -Mimetikum Salmeterol ist.
30
- 12) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es eine inhalativ applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung ist.
- 35 13) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man ein langwirksames Anticholinergikum und ein langwirksames β -Mimetikum und gegebenenfalls weitere Hilfs- und/oder Trägerstoffe nach an sich bekannten Methoden mischt und konfektioniert.

- 14) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 5 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

1/1

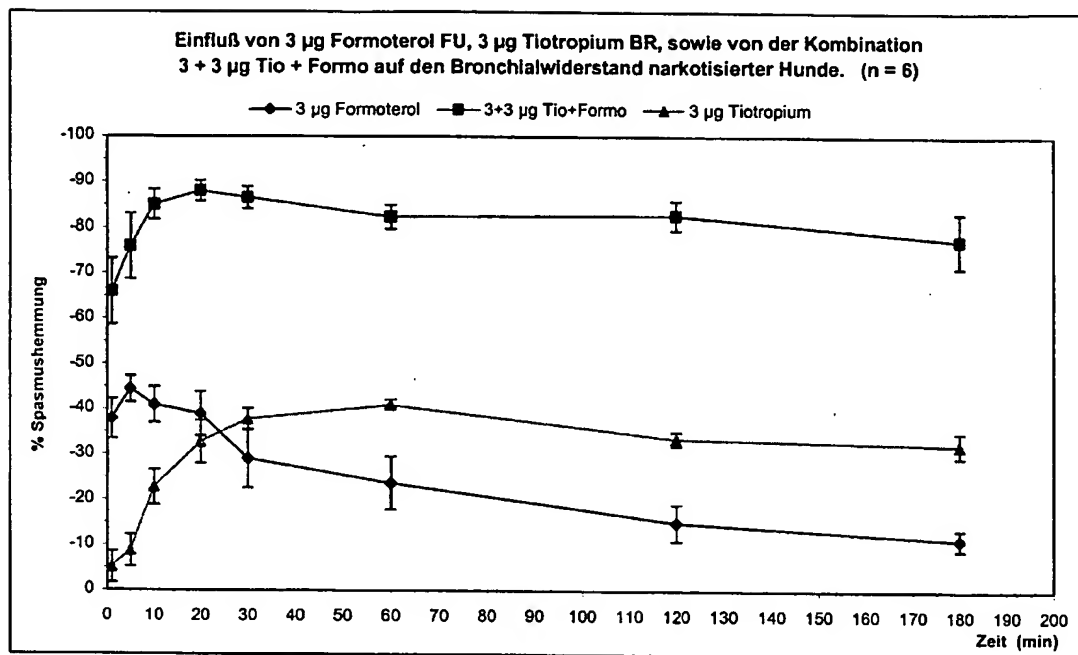


Fig. 1

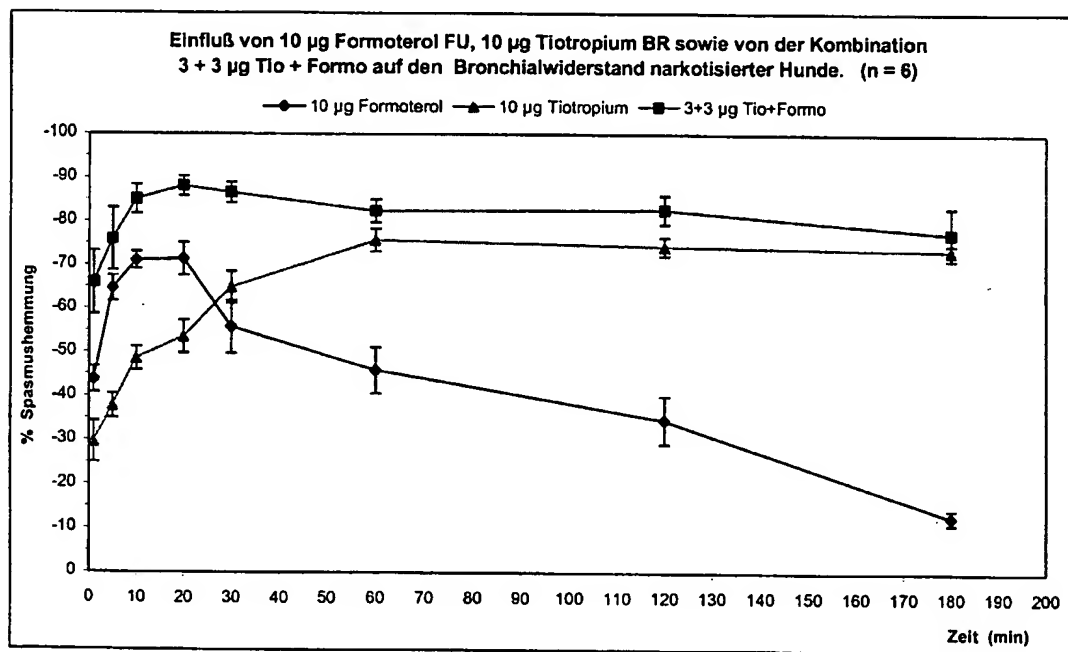


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 34871 A (GARVEY DAVID S ;LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); RENFROE H) 25 September 1997 (1997-09-25) claim 4	1-9, 11-15
P,X	DE 198 47 970 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 20 April 2000 (2000-04-20) claim 11	1-15
X	REES P.J.: "Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease." EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, (1998) 3/7 (135-149). , XP000937584 page 142, paragraph 5 - paragraph 6; figure 8	1-4,7, 12-15
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2000

Date of mailing of the international search report

21/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/03943

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development"</p> <p>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE,</p> <p>vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947</p> <p>ISSN: 0165-6147</p> <p>page 416, column 2, paragraph 1</p>	1,12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9734871 A	25-09-1997	US 5824669 A	20-10-1998
		AU 2533697 A	10-10-1997
		CA 2248800 A	25-09-1997
		EP 0904266 A	31-03-1999
		JP 2000509016 T	18-07-2000
DE 19847970 A	20-04-2000	AU 6337099 A	08-05-2000
		WO 0023037 A	27-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03943

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 34871 A (GARVEY DAVID S ; LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); RENFROE H) 25. September 1997 (1997-09-25) Anspruch 4	1-9, 11-15
P, X	DE 198 47 970 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 20. April 2000 (2000-04-20) Anspruch 11	1-15
X	REES P.J.: "Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease." EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, (1998) 3/7 (135-149). XP000937584 Seite 142, Absatz 5 - Absatz 6; Abbildung 8	1-4,7, 12-15
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. September 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03943

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development"</p> <p>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE,</p> <p>Bd. 19, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 Seite 416, Spalte 2, Absatz 1</p>	1,12-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03943

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9734871 A	25-09-1997	US 5824669 A	20-10-1998
		AU 2533697 A	10-10-1997
		CA 2248800 A	25-09-1997
		EP 0904266 A	31-03-1999
		JP 2000509016 T	18-07-2000
DE 19847970 A	20-04-2000	AU 6337099 A	08-05-2000
		WO 0023037 A	27-04-2000